Aus der Abteilung für Geburtsmedizin
der Frauenklinik Berlin-Neukölln
Arbeitsgruppe Perinatale Medizin der Freien Universität Berlin
Leiter: Prof. Dr. E. Saling

Vergleichende Untersuchungen zur neonatalen Morbidität nach tokolytischer Therapie

Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnarzt Buschmann, Heinz Hermann
aus Oberhausen

1986

Aus der Abteilung für Geburtsmedizin
der Frauenklinik Berlin-Neukölln
Arbeitsgruppe Perinatale Medizin der Freien Universität Berlin
Leiter: Prof. Dr. E. Saling

Vergleichende Untersuchungen zur neonatalen Morbidität nach tokolytischer Therapie

Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kiefernheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnarzt Buschmann, Heinz Hermann
aus Oberhausen

Referent: Prof. Dr. med. E. Saling
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. G. Karkut

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 19. Juni 1986

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung.....	5
2.	Material und Methode.....	7
2.1	Patientengut.....	8
2.2	Tokolytische Therapie.....	10
2.3	Pharmakologie der Tokolytika.....	11
2.4	Untersuchungsmethodik.....	16
3.	Ergebnisse.....	21
3.1	Gestationsdauer.....	21
3.2	Geburtslage.....	23
3.3	Entbindungsmodus.....	24
3.4	Geburtsgewichtsverteilung.....	26
3.5	Klinischer Zustand der Neugeborenen...	28
3.6	Biochemischer Zustand der Neugeborenen	30
3.7	Kombinierter biochemischer und klinischer Zustand der Neugeborenen.....	32

Seite

3.8 Erstversorgungsmaßnahmen..... 33

3.9 Intrakranielle Blutungen (ICB)..... 35

3.10 Neurologische Untersuchungen..... 37

3.11 Zustand der Neugeborenen nach Langzeittokolyse..... 39

3.12 Zustand der Neugeborenen nach tokolytischer Therapie mit Acetylsalicylsäure..... 42

4. Diskussion..... 44

5. Zusammenfassung..... 54

6. Literatur..... 57

7. Anhang (Einzelfalldarstellungen)..... 69

Danksagung

Lebenslauf

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547005_0043

1. Einleitung

Die neuerdings zur Verfügung stehenden Methoden der craniellen Computertomographie, besonders aber der Ultrasonographie des Schädels, machen es erstmals möglich, intracranielle Blutungen beim lebenden Neugeborenen zu diagnostizieren. Als risikoarme, nicht invasive und wenig belastende Diagnostik kann die zweidimensionale Schädelsonographie als Screeningmethode auf intracranielle Blutungen beim Neugeborenen durchgeführt werden.

In einem vom Bundesministerium für Forschung und Technologie im Rahmen der Förderung der Schwangerenvorsorge unterstützten Projekt wurde eine großangelegte prospektive Studie zum Thema "Intracranielle Blutungen" (ICB) beim Neugeborenen an der Frauenklinik Berlin-Neukölln durchgeführt. Ziel der BMFT-Studie war es, mögliche Faktoren und Ursachen für intracranielle Blutungen zu erkennen, um gegebenenfalls die geburtshilflichen Maßnahmen bzw. Praktiken zu überdenken und spätere Folgen prophylaktisch zu vermeiden. Ziel der Studie war,

1. die Ursachen zu erkennen, die den intracraniellen Blutungen zugrunde liegen,

2. den Krankheitswert dieser Blutungen zu erkennen sowie

3. bei auftretenden Blutungen frühzeitig mit entsprechender Therapie reagieren zu können.

In der vorliegenden Studie wurde vom unausgewählten Gesamtkollektiv ein spezielles Risikokollektiv unter besonderer Berücksichtigung der tokolytischen Therapie während des Schwangerschaftsverlaufs analysiert. Untersucht wurde, ob es einen direkten Zusammenhang zwischen tokolytischer Therapie und der neonatalen Morbidität bzw. der intracraniellen Blutungen sowie des neurologischen Status der Neugeborenen gibt. Die Untersuchungsgebnisse sollen mit denen eines Normalkollektivs verglichen werden.

2. Material und Methode

In einer prospektiven Studie wurde ein unausgewähltes Kollektiv von 1047 Neugeborenen im Zeitraum vom September 1982 bis zum Juli 1983 an der Abteilung für Geburtsmedizin des Krankenhauses Berlin-Neukölln untersucht. Neben den geburtshilflichen Daten lag besonderes Gewicht auf der Erfassung der Morbidität der Neugeborenen. Neben der Frühmorbidität, die durch den biochemischen und klinischen Zustand unmittelbar post partum wiedergegeben wird, werden die Erstversorgungsmaßnahmen in Form des endotrachialen Absaugens, der Intubation, der O_2-Dusche, der Maskenbeatmung und der Pufferung erfaßt. Zusätzlich fand eine ultrasonographische Untersuchung auf intracranielle Blutungen sowohl am 1. als auch vom 4. bis 5. Lebenstag statt. Ferner wurde der neurologische Status der Neugeborenen erhoben.

Nach Übertragung der erfaßten Daten auf den Großrechner CYBER 175 (Control Data) der Zentraleinrichtung für Datenverarbeitung der Freien Universität Berlin, ZEDAT, erfolgte eine statistische Auswertung mit dem SPSS-Programm (statistical package for social science der Northwestern University). Zur statistischen Berechnung der Signifikanzen diente der Vierfeldertest. Als signifikant wurde angesehen, wenn $p < 0{,}05$ war.

2.1 Patientengut

Wie schon erwähnt, waren im Rahmen der prospektiven Studie im Zeitraum vom September 1982 bis zum Juli 1983 an der Frauenklinik Berlin-Neukölln in einem unausgewählten Kollektiv 1047 Neugeborene mit einem Geburtsgewicht über 2300 g untersucht worden.

Für die nun vorliegende Studie wurde vom Gesamtkollektiv ausgehend ein Unterkollektiv gebildet, in das diejenigen Neugeborenen selektiert wurden, deren Mütter während der Schwangerschaft tokolytisch behandelt wurden. Dieses Risikokollektiv wird im folgenden als Tokolysekollektiv bezeichnet. Als Vergleichskollektiv dienten 856 Fälle, in denen die Patientinnen des unausgewählten Kollektivs keinerlei tokolytische Therapie während der Schwangerschaft erhalten hatten. Es handelt sich um Mütter bei denen kein Hinweis auf eine Frühgeburtsgefährdung vorlag. In 191 (18,2 %) Fällen erfolgte eine tokolytische Therapie. Von diesen erhielten 138 (13,2 %) eine geringgradige Tokolyse und 53 (5,1 %) eine Langzeittokolyse. Von geringgradiger tokolytischer Therapie ging man aus, wenn die Patientinnen nicht mehr als 15 mg Fenoterol/die (6 x 1/2 Tabl. Partusisten^{R}) über einen längeren Zeitraum oder eine höhere Dosierung nicht länger als eine Woche erhalten hatten. Den Patientinnen mit Langzeittokolyse wurden mindestens 30 mg Fenoterol/die (6 x 1 Tablette Partusisten) in einem Zeitraum von über einer Woche verabreicht. In dieser Gruppe sind auch die Kinder derjenigen Patientinnen enthalten, bei denen eine intravenöse Tokolyse für mindestens eine Woche durchgeführt wurde.

Gesonderte Berücksichtigung erhielten diejenigen Fälle, bei denen zusätzlich Acetylsalicylsäure (Colfarit^{R}) als weiteres tokolytisches Medikament eingesetzt wurde.

2.2 Tokolytische Therapie

An der Frauenklinik Berlin-Neukölln wird zur tokolytischen Therapie als Mittel der Wahl Fenoterol (Partusisten^{R}) eingesetzt. Ist durch die Gabe von bis zu 8 x 5 mg pro Tag keine ausreichende Tokolyse zu erzielen oder treten unter dieser Therapie starke Nebenwirkungen auf, so muß diese Therapie durch andere Tokolytika ergänzt bzw. teilweise ersetzt werden. Verwendung findet dazu das ß-Sympathikomimetikum Clenbuterol (Spiropent^{R}), das in einer Dosierung von bis zu 4 x 0,02 mg/die gegeben wird. Zur Hemmung der muskulären Erregbarkeit, aber auch zur Minderung subjektiver Nebenwirkungen der ß-mimetischen Therapie sowie zur Erreichung einer allgemeinen Sedierung, werden bis maximal 6 x 15 mg/die Phenobarbital (Luminaletten^{R}) verabreicht. Diese Therapie kann durch den Prostaglandinantagonisten Acetylsalicylsäure (Colfarit^{R}) in einer Gabe von bis zu 6 x 500 mg/die ergänzt werden. Zusätzlich kann bei dieser oralen tokolytischen Therapie ebenfalls Magnesium (Magnesium-Diasporal^{R}) bis zu 73 mval/die verabreicht werden.

Läßt sich mit einer kombinierten oralen Therapie die Wehentätigkeit nicht ausreichend unterdrücken, so muß eine intravenöse Tokolyse erfolgen. Dazu werden Infusionen mit Fenoterol bis maximal 4 /min verwendet. Diese Therapie kann durch eine Alkoholinfusion mit maximal 28 mg/min Äthanol ergänzt werden.

2.3 Pharmakologie der Tokolytika

ß-Sympathikomimetika

ß-Sympathikomimetika gelten als wirksamste Pharmaka bei der Behandlung vorzeitiger Wehen. Als Adrenalinabkömmlinge haben Fenoterol (Partusisten^{R}) und Clenbuterol (Spiropent^{R}) eine breite klinische Anwendung gefunden. Aus der Lokalisation von ß-Rezeptoren in verschiedenen Organsystemen ergibt sich, daß eine selektive Wirkung ß-adrenerger Substanzen auf den Uterus ohne Beeinflussung anderer Organe nicht möglich ist. Die zur Tokolyse eingesetzten Substanzen stimulieren zwar überwiegend die mit $ß_2$-Rezeptoren versehenen Organsysteme wie Uterus, glatte Muskulatur, Gefäße, Bronchien und Skelettmuskulatur, sie sind jedoch nicht frei von $ß_1$-Wirkungen. Klinisch zeigen die Patientinnen eine Tachykardie, Hitze und Beklemmungsgefühl als Folge der Stoffwechselveränderungen sowie der kardiovaskulären Nebenwirkungen (33). Ernsthafte kardiale Komplikationen bei der Mutter durch eine intravenöse Tokolyse im Zusammenhang mit vorgeschädigtem Herz wurden beschrieben. Bei kardial auffälligen Neugeborenen wurde eine entsprechende Fehlbildung festgestellt, deren Ursache nicht auf die Tokolyse zurückzuführen war. Aufgrund der Placentagängigkeit von ß-Mimetika können jedoch Funktionsstörungen nicht ausgeschlossen werden (1, 16, 18, 19, 20, 22, 25, 42, 44, 46, 47, 48, 59, 62, 66, 68, 69).

Phenobarbital

In Abhängigkeit von der Dosierung kann Phenobarbital (Luminaletten^{R}) sedierend, hypnotisch, antikonvulsiv und sogar narkotisierend wirken. Durch intrauterine

Wehendruckmessungen konnte man zeigen, daß Sedativa keinen direkten tokolytischen Effekt haben. Es wird vielmehr eine Hemmung der neurovegetativen Erregbarkeit angenommen (4, 26). Da die neurovegetative Übererregbarkeit der Schwangeren eine wesentliche Ursache der Frühgeburtssymptomatik darstellt, wird Phenobarbital wegen seiner sedierenden Wirkung als Zusatztherapie verwendet.
Phenobarbital liegt im Magen zu über 90 % in ionisierter Form vor und wird schnell resorbiert. Der nicht an Blutalbumine gebundene Anteil liegt jeweils zur Hälfte in ionisierter und nicht ionisierter Form vor. Nur der nicht ionisierte Anteil durchdringt die Blut-Hirn-Schranke und bewirkt möglicherweise eine Verminderung des Aktivierungszentrums in der Formatio reticularis. Phenobarbital verläßt größtenteils unverändert den Organismus, da die Metabolisierungsrate in der Leber gering ist. Daraus resultiert seine lange Halbwertzeit im Organismus. Nach längerer Anwendung bewirkt Phenobarbital in den Leberzellen eine Enzyminduktion. Bei hochdosierter Phenobarbitalgabe in der Schwangerschaft wurde beim Neugeborenen eine verstärkte Blutungsneigung beschrieben. Andererseits berichten manche Autoren, daß durch Barbituratgabe post partum die Inzidenz der intracraniellen Blutungen gesenkt werden konnte. Beim Einsatz von Phenobarbital zur Vermeidung des Neugeborenenikterus wird noch über den Zeitpunkt des therapeutischen Vorgehens diskutiert (4).

Acetylsalicylsäure

Vor Wehenbeginn kommt es zu einem Anstieg des Prostaglandins im Myometrium. Hier vermag Acetylsalicylsäure

als Prostaglandinantagonist dessen Synthese und Freisetzung zu verhindern (17, 43). Das Medikament kommt insbesondere dann zur Anwendung, wenn mit ß-Sympathikomimetika kein ausreichender tokolytischer Effekt zu erreichen ist, oder wenn diese Therapie wegen Unverträglichkeit abgesetzt werden muß. In tierexperimentellen Studien konnte ein vorzeitiger intrauteriner Verschluß des Ductus arteriosus Botalli und eine pulmonale Hypertonie nachgewiesen werden (72). Diese Ergebnisse der tierexperimentellen Untersuchungen wurden bisher beim Menschen nicht bestätigt.

Bei Erwachsenen traten nach Acetylsalicylsäuregabe intestinale Blutungen durch eine Hemmung der Thrombozytenaggregation auf. Dies war schon nach einmaliger Gabe von 1,5 g bis 2 g festzustellen. So fällt z. B. eine verstärkte Blutungsneigung klinisch dann auf, wenn im Zeitraum von 7 Tagen nach der letzten Acetylsalicylsäuregabe eine Episiotomie oder eine Sectio abdominalis durchgeführt wird. Auch Auswirkungen der Acetylsalicylsäure auf das Neugeborene konnten nachgewiesen werden. Von besonderem Interesse ist die Untersuchung von Rumack (44, 49, 72), der einen Zusammenhang zwischen Acetylsalicylsäure und Hirnblutung beim Neugeborenen nachweisen konnte. Wegen dieser bekannten Nebenwirkung ist der Einsatz von Acetylsalicylsäure sowohl als Mono- als auch als Kombinationstherapie problematisch.

Magnesium

Schon 1963 berichtet Kumar über die Verringerung der Uteruskontraktionskraft durch Magnesium (36). Durch

exakte Messung des Magnesiumspiegels im Serum mit Hilfe der Atomabsorptionsspektroskopie kann ein erniedrigter mütterlicher Magnesiumspiegel in der Schwangerschaft nachgewiesen werden. Besonders im 2. und 3. Trimeon ist der Magnesiumbedarf erhöht. Andererseits resultiert durch den verminderten Magnesiumgehalt der Nahrung eine negative Magnesiumbilanz (56).

Die Wirkungen von Magnesium auf die Zelle sind vielfältig. Magnesium ist nicht nur an der Aktivierung von ca. 300 Enzymen sowie an Reaktionen des Kohlenhydrat-, Lipid- und Nukleinsäure-Proteinstoffwechsels beteiligt, sondern spielt auch bei energieproduzierenden (Glykolyse) und energieverbrauchenden (Muskelkontraktion) Reaktionen eine wesentliche Rolle (24). So kommt es bei einer Hypomagnesiämie zu einer Erhöhung der Zellmembranpermeabilität, die einen Einstrom von Natrium und Calcium sowie einen Ausstrom von Kalium begünstigt. Aus den Mitochondrien wird durch die intrazelluläre Natriumerhöhung zusätzlich Calcium freigesetzt. Dadurch kommt es zu einer Aktivierung der Adenylzyklase, die zu einer Erhöhung der cAMP-Konzentration führt. Die Stimulation der ß-Rezeptoren bei der tokolytischen Therapie wirkt synergistisch auf den Calciuminflux der Herzmuskelzelle. Auch kann zusätzlicher Streß durch vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen den Effekt des Magnesiummangels verstärken. Magnesium als physiologischer Calciumantagonist verhindert die unphysiologische Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration, indem es in der Zelle zu einer kompetetiven Verdrängung von Calcium durch Magnesium kommt. Es bildet mit Adenosintriphosphat einen Komplex, so daß weniger Substrat für die Folgekontraktionen zur Verfügung steht (7, 32, 36, 37, 58, 67, 70, 73).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß sich die calciumantagonistische Wirkung von Magnesium nicht nur an der glatten Muskulatur durch einen reduzierten Tonus und eine verminderte Kontraktionskraft auswirkt, sondern sich auch an der quergestreiften Muskulatur durch relaxierende Wirkung bemerkbar macht.

Äthanol

Im Jahre 1965 führte Fuchs erstmalig eine Wehenhemmung mit Äthanol ein. Dabei kommt es zu einer Hemmung der Oxytocinfreisetzung aus dem Hypophysenhinterlappen (15, 23, 72). Weiterhin wird ein Einfluß auf die glatte Muskulatur sowie eine Hemmung der Prostaglandinsynthese diskutiert. Obwohl Äthanol in den USA bis zur Einführung des ersten ß-Sympathikomimetikum eine sehr breite Anwendung in der Geburtshilfe fand, konnte der genaue Wirkungsmechanismus der Kontraktionshemmung nicht völlig aufgeklärt werden.

Eine bei Schwangeren durchgeführte Äthanoltherapie bringt im Vergleich zu ß-Sympathikomimetika erhebliche Nebenwirkungen. Die Herz-Kreislaufbelastungen sind zwar wesentlich geringer ausgeprägt, jedoch klagen die Patientinnen über Übelkeit, Schwindel und Erbrechen. Gelegentlich kann es zu einer Laktatazidose oder aufgrund der herabgesetzten Reflexe zu einer Aspirationspneumonie kommen. Da Äthanol plazentagängig ist und kein Konzentrationsunterschied zwischen mütterlichem und fetalem Blut besteht, können bei Neugeborenen, deren Mütter kurz vor der Geburt eine solche Therapie erhielten, Atemdepression, Tonusverlust sowie abnorme Reflexe auftreten. Dabei nimmt die Ausprägung der Symptome mit dem Grad der Unreife der Neugeborenen zu.

2.4 Untersuchungsmethodik

Zustandsdiagnostik des Neugeborenen

Der klinische Zustand der Neugeborenen wird an der Frauenklinik Berlin-Neukölln mit der Zustandsdiagnostik nach Saling (50) bestimmt. Unmittelbar post partum werden in diesem Schema vier verschiedene Faktoren rein visuell und ohne jegliche Hilfsmittel beurteilt. Innerhalb der ersten 90 Sekunden werden der Füllungsgrad der Nabelschnur, die Hautfarbe, der Muskeltonus, die Bewegungen und die Atmung beurteilt (Tab. 1).

Punkte:	0	1	2
Nabelschnur	schlaff	mittelgr. gefüllt	prall
Atmung	fehlt	gestört	ungestört
Tonus und Bewegungen	fehlen	herabgesetzt	normal
Reaktion auf Reize	fehlt	einzelne Schreie	mehrfache kräftige Schreie
Hautfarbe	blaß-blau oder blaß	blau	rosig
Gesamtpunktzahl:			

Im Gegensatz zum Saling-Schema wird beim Apgarscore statt des Füllungszustandes der Nabelschnur die Herzfrequenz gemessen. Die nach Saling erhobenen Werte müssen umgerechnet werden, damit die mit den verschiedenen Schemata gewonnenen Ergebnisse vergleichbar sind.

Biochemischer Zustand des Neugeborenen

Unmittelbar nach der Geburt jedes Kindes wird nach Ausstreichen und Abklemmen der Nabelschnurarterie Blut entnommen.
Mit einem pH-Meter nach Saling (51, 55) wird der aktuelle pH-Wert im Nabelschnurarterienblut gemessen. Dieses Blut ist für das kindliche zentrale Blut unmittelbar vor der Geburt repräsentativ (31). Die Messung der Azidität im Nabelschnurblut dient zur objektiven Qualitätskontrolle in der Geburtshilfe.Die Azidität wird in fünf Gruppen unterteilt:

$NApH_{akt}$	Bezeichnung der Azidität
$\geq$ 7,30	Normazidität
7,20 - 7,29	gering bis mittelgradig erhöhte Azidität
7,10 - 7,19	leichte bis mittelgradige Azidose
7,00 - 7,09	fortgeschrittene Azidose
< 7,00	schwere Azidose

Die kindliche Frühmorbidität wird mit Hilfe des klinischen Zustandes, des Aziditätsstatus sowie der Frequenz an Erstversorgungsmaßnahmen erfaßt. Als gefährdet sind Kinder anzusehen, die sowohl klinisch deprimiert als auch azidotisch (Apgar < 7 Punkte und $NApH_{akt}$ < 7,20) sind.

Neurologische Untersuchung der Neugeborenen

Im Rahmen der Studie wurde bei allen Neugeborenen der neurologische Status nach folgenden Parametern erhoben: auffällige Haltung und Spontanmotorik, abnormer Tonus der Rumpf- und Nackenmuskulatur sowie der Flexoren und Extensoren, die Hyperexcitabilität, der Galant- sowie Greif- und Schreitreflex und die Lagereaktionen nach Vojta. Ebenfalls erfaßt wurde die Zentrierung der Augen, der Nystagmus und das Auftreten von Krämpfen (13, 64). Die gesamten neurologischen Untersuchungen führte ein erfahrener Pädiater am ersten und vierten Lebenstag des Neugeborenen durch. Aus diesen Daten wurde ein zusammenfassendes Urteil über den neurologischen Status des Neugeborenen gebildet. Das Gesamtergebnis wurde in die Kategorien neurologisch unauffällig, neurologisch leicht bzw. mittel bis schwer auffällig eingeteilt.

Ultrasonographische Untersuchungen

Für die Schädelsonographie, die durch die offene Fontanelle als akustisches Fenster ermöglicht wird, wurde ein Ultraschallgerät mit einem Sektorscanner (Kranzbühler ADR 4000 S/L) mit einer Schallfrequenz von 3 MHz verwendet. Im Gegensatz zum Parallelscanner können damit auch weiter lateral gelegene Hirnstrukturen erfaßt werden.

Die morphologische Beurteilung wie auch die Morphometrie erfolgten an standardisierten Schnittebenen. Die verschiedenen anatomischen Strukturen wurden mit einer coronaren, einer sagittalen, einer parasagittalen und einer tangentialen Schnittführung dargestellt.(Abb.1).

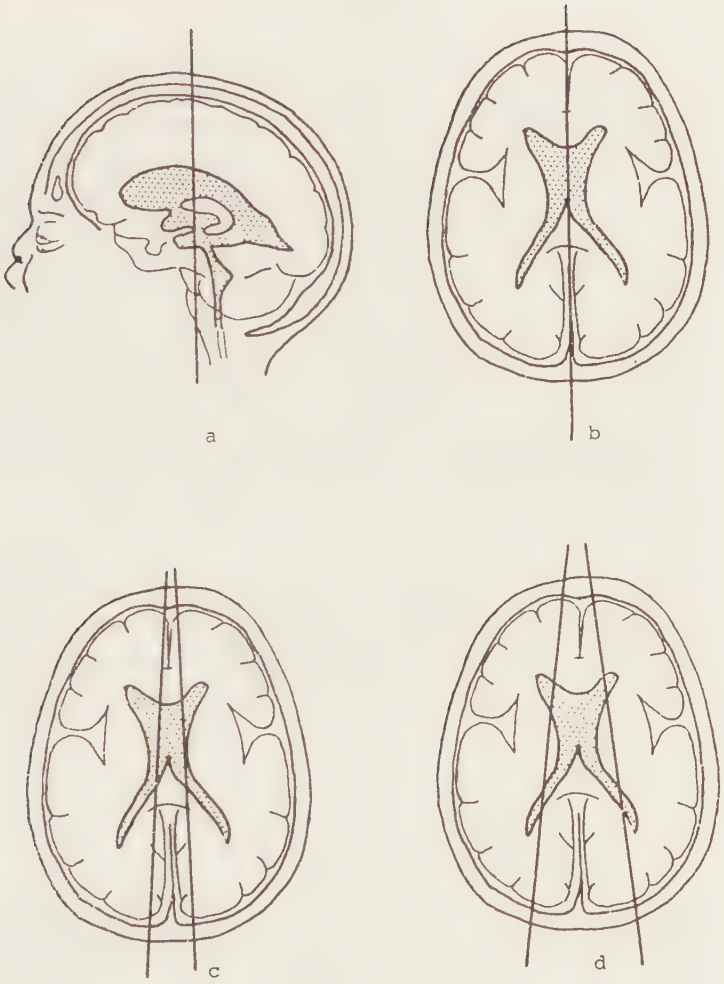

Abb. 1: Standardisierte Schnittebenen für die Ultraschalluntersuchung am Neugeborenen.
a = coronale Schnittebene b = sagittale Schnittebene
c = parasagittale Schnittebene d = tangentiale Schnittebene.

Im Coronarschnitt lassen sich die Vorderhörner der Seitenventrikel, der Thalamus und der Nucleus caudatus darstellen. Er ermöglicht einen direkten Seitenvergleich, wobei Mittellinienverschiebungen sichtbar werden. Sagittal sind der 3. und 4. Ventrikel mit ihrer Verbindung zu den Seitenventrikeln erkennbar. In der parasagittalen Schnittebene sind die Seitenventrikel in ihrem gesamten Verlauf beurteilbar, während das tangentiale Schnittbild einen Einblick in die basisnahen Strukturen wiedergibt. Die wichtigsten Beurteilungskriterien sind: Falx cerebri und Tentorium nach Struktur und Breite, die Ausdehnung und die Lage der Ventrikel und die periventrikuläre Echogenität (2, 9, 10, 11, 27, 30, 36, 38, 39, 40, 65).

Da spätere Entwicklungsstörungen bzw. neurologische Schäden mit dem Ausmaß der Blutung korrelieren, teilt man intracranielle Hirnblutungen in verschiedene Stadien ein. Für die intraparenchymatösen Blutungen gilt:

Stadium I subependymal

Stadium II intraventrikulär

Stadium III intraventrikukär mit Ventrikelerweiterung

Stadium IV intraparenchymatös

Blutungen außerhalb des Gehirnparenchyms im Bereich der Dura mater und der Arachnoidea werden als extraparenchymatöse Blungen bezeichnet.

3. Ergebnisse

Zur Beurteilung der Auswirkung der Tokolytika auf die Morbidität der Neugeborenen ist es wichtig, daß die zu vergleichenden Gruppen auch in entscheidenden klinischen Parametern übereinstimmen. Der Erfolg der hier durchgeführten tokolytischen Therapie wurde in einer anderen Arbeit (75) ausführlich dargelegt. Dennoch darf man nicht verkennen, daß sich im Tokolysekollektiv ein Patientengut mit hohem Risiko verbirgt. Aus diesen Gründen müssen das Geburtsgewicht der Kinder, das Gestationsalter sowie Lage und Entbindungsmodus Berücksichtigung finden, wenn man die medikamentöse Therapie zum klinischen Zustand und zur Azidität unmittelbar nach der Geburt sowie mit intrakraniellen Blutungen, Reanimationshäufigkeit und neurologischer Untersuchung in Beziehung setzen will.

3.1 Gestationsdauer

Die durchschnittliche Gestationsdauer errechnet sich im Tokolysekollektiv mit 39/0 SSW, wobei nach Langzeittokolyse die Schwangerschaftsdauer 38/5 SSW und bei geringgradiger Tokolyse 39/1 SSW beträgt. Dagegen ist im Vergleichskollektiv die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer mit 39/6 SSW 1 Woche länger. Die Gestationsdauer beider Kollektive ist in Tab. 2 wiedergegeben.

Gestations-dauer (SSW)	Vergleichskollektiv (n = 856)		Tokolysekollektiv (n = 191)	
	n	%	n	%
< 37/0	25	2,9	23	12,1
37/0-38/6	195	22,8	72	37,9
39/0-40/6	503	58,8	79	41,4
≥ 41/0	133	15,6	17	8,9

Tab. 2: Verteilung des Gestationsalters der 191 nach tokolytischer Therapie geborenen Kinder in Beziehung zum Vergleichskollektiv (n = 856)

Die Frühgeborenenhäufigkeit, d. h. eine Gestationsdauer unter 37/0 SSW ist nach tokolytischer Therapie, obwohl in der Studie nur Kinder mit einem Geburtsgewicht über 2300 g berücksichtigt wurden, mit 12,1 % gegenüber 2,9 % im Vergleichskollektiv signifikant erhöht. In der 38. und 39. Schwangerschaftswoche wurden 37,9 % der Kinder nach wehenhemmender Therapie geboren, während in den Fällen, in denen keine Tokolyse erforderlich war, 22,8 % in diesem Zeitraum zur Welt kamen. Die Entbindungshäufigkeit bei einer Gestationsdauer in der 40. und 41. Woche beträgt im Tokolysekollektiv 41,4 % gegen 58,8 % im Vergleichskollektiv. Neugeborene mit einem Alter von 41 Schwangerschaftswochen und mehr finden sich nach Tokolyse in 8,9 % der Fälle gegenüber 15,6 % ohne diese Therapie.

3.2 Geburtslage

Von besonderer Bedeutung ist die kindliche Lage bei Geburt, da die Morbidität bzw. Mortalität bei Geburt aus Beckenendlage gegenüber der Schädellagengeburt um ein Vielfaches erhöht ist (32). In beiden Kollektiven errechnet sich eine annähernd gleiche Frequenz an Geburten aus Schädellage. Die Geburtslagen der Kinder in beiden Kollektiven sind in Tab. 3 aufgeschlüsselt.

	Vergleichskollektiv (n = 856)		Tokolysekollektiv (n = 191)	
	n	%	n	%
Hinterhauptslage	799	93,4	178	93,2
Vorderhauptslage	20	2,3	4	2,1
Gesichtslage	1	0,1	-	-
Beckenendlage	35	4,1	9	4,7
Querlage	1	0,1	-	-

Tab. 3: Verteilung der Geburtslage der 191 nach tokolytischer Therapie geborenen Kinder in Beziehung zum Vergleichskiollektiv (n = 856)

Hieraus geht hervor, daß in beiden Kollektiven über 93 % der Kinder aus Hinterhauptslage geboren wurden. Rund 2 % der Kinder kamen in beiden Kollektiven aus Vorderhauptslage zur Welt. Auch der Prozentsatz der Kinder, bei denen die Geburt aus Beckenendlage erfolgte, ist in beiden Kollektiven mit 4,1 bzw. 4,7 % nahezu gleich groß. Ferner findet sich im Vergleichskollektiv in einem Falle eine Querlage und einmal eine atypische Schädellage (Gesichtslage). Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bzgl. der Geburtslage im Vergleichs- und im Tokolysekollektiv keine signifikanten Unterschiede vorhanden sind.

3.3 Entbindungsmodus

Der Entbindungsmodus in den beiden zu vergleichenden Kollektiven ist in Tab. 4 aufgeschlüsselt. Im Vergleichskollektiv beträgt der Anteil an Spontangeburten 76,5 %. Dagegen wurden 69,6 % der Kinder aus dem Tokolysekollektiv spontan geboren. Die Häufigkeit der vaginal operativen Entbindungen bei nicht tokolytisch behandelten Patientinnen beträgt 16,0 %. Demgegenüber wurden 23,0 % der tokolytisch behandelten Mütter durch Vakuumextraktion bzw. Löffelentwicklung entbunden. Der Anteil an abdominalen Schnittentbindungen ist in beiden Kollektiven mit 6,9 % bzw. 7,3 % annähernd gleich groß. Vaginale Beckenendlagenentwicklungen wurden in 5 Fällen (0,6 %) nur im Vergleichskollektiv gefunden.

Entbindungs-modus	Vergleichskollektiv (n = 856)		Tokolysekollektiv (n = 191)	
	n	%	n	%
Spontangeburt	655	76,5	133	69,6
vag. operativ (VE/Löffel)	137	16,0	44	23,0
Sectio	59	6,9	14	7,3
vag. Beckenend-lagenentwicklung	5	0,6	-	-

Tab. 4: Verteilung des Entbindungsmodus der 191 nach tokolytischer Therapie geborenen Kinder in Beziehung zum Vergleichskollektiv

Der Vergleich der verschiedenen Geburtsarten in beiden Kollektiven mit dem Chi-Quadrattest ergibt nur für die vaginal operative Entbindung einen statistisch signifikanten Zusammenhang (Chiquadrat = 5,40; $p \leq 0,025$).

3.4 Geburtsgewichtsverteilung

Im Tokolysekollektiv beträgt das durchschnittliche Geburtsgewicht 3142 g. Es ist im Vergleichskollektiv mit 3370 g nur um 228 g erhöht.

Die Verteilung des Geburtsgewichtes von Neugeborenen entsprechend den üblichen Gewichtsklassen mit und ohne tokolytische Therapie ist in Tab. 5 wiedergegeben.

Geburts-gewicht(g)	Vergleichskollektiv (n = 856)		Tokolysekollektiv (n = 191)	
	n	%	n	%
2500	11	1,3	11	5,7
2500-2999	175	20,4	64	33,5
3000-3499	344	40,2	77	40,3
3500-3999	249	29,1	33	17,3
4000	77	9,0	6	3,1

Tab. 5: Verteilung der Geburtsgewichte der 191 nach tokolytischer Therapie geborener Kinder in Beziehung zum Vergleichskollektiv (n = 856)

Es zeigt sich, daß im Vergleichskollektiv 11 Kinder ein Geburtsgewicht von unter 2500 g aufweisen. Dies entspricht einer Häufigkeit von 1,3 %. Nach tokolytischer Therapie liegt hingegen in 5,7 % der Fälle das Geburtsgewicht unter dieser Grenze. Kinder mit einem Geburtsgewicht von 3000-3499 g sind in beiden Kollektiven gleich häufig. Dagegen erreichen 249 Kinder (29,1 %) im Vergleichskollektiv ein Geburtsgewicht zwischen 3500 und 3999 g. War in der Schwangerschaft eine Hemmung der Wehentätigkeit notwendig, so wurden diese Geburtsgewichte nur bei 33 = 17,3 % der Neugeborenen erreicht. Eine ähnliche Verteilung findet man ab 4000 g Geburtsgewicht. Dieser Wert wird von 3,1 % der Kinder im Tokolysekollektiv erreicht, gegenüber 9,0 % im Vergleichskollektiv.

3.5 Klinischer Zustand der Neugeborenen

Der "Status praesens" unmittelbar post partum der in dieser Studie erfaßten Kinder ist in Tabelle 6 zusammengefaßt. In beiden Kollektiven fand sich kein Neugeborenes mit einem schweren Depressionszustand (Apgarwerte < 3 Punkte). Man erkennt, daß im Vergleichskollektiv 1,2 % der Kinder klinisch deprimiert waren (Apgarscore < 7 Punkte) gegenüber 1,6 % der Neugeborenen im Tokolysekollektiv. Apgarwerte von 7 und 8 Punkten kommen bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft keine Tokolytika erhielten, in einer Häufigkeit von 4,9 % gegenüber 7,3 % im behandelten Kollektiv vor. Optimal lebensfrisch (Apgar-score > 8 Punkte) sind im Vergleichskollektiv 93,3 % der Kinder gegenüber 91,1 % der Neugeborenen im Tokolysekollektiv.

	Apgarscore									
	Vergleichskollektiv (n = 856)					Tokolysekollektiv (n = 191)				
	0-2	3-4	5-6	7-8	9-10	0-2	3-4	5-6	7-8	9-10
n	-	3	7	42	804	-	-	3	14	174
%	-	0,4	0,8	4,9	93,9	-	-	1,6	7,3	91,1

Tab. 6: Zustandsdiagnostik der Neugeborenen im Tokolyse- und Vergleichskollektiv

Nach den Apgarwerten wurde der klinische Status in die Gruppen klinisch lebensfrisch (Apgarscore > 6 Punkte) und klinisch deprimiert (Apgarscore < 7 Punkte) unterteilt und die beiden Kollektive im Vierfeldertest miteinander verglichen (Tab. 7).

	Vergleichskollektiv (n = 856)		Tokolysekollektiv (n = 191)	
	n	%	n	%
Apgarscore > 6 Punkte	846	98,8	188	98,4
Apgarscore < 7 Punkte	10	1,2	3	1,6

Tab. 7: Zustandsdiagnostik aufgeschlüsselt nach klinisch lebensfrisch und klinisch deprimierten Neugeborenen im Vergleichs- und Tokolysekollektiv (Chisquare = 0,008; p = 0,93)

Es ergeben sich im Chi-Quadrattest keine signifikanten Unterschiede (p = 0,93). Das bedeutet, daß man mit einer Gleichverteilung rechnen kann. Es ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tokolysekollektiv und Vergleichskollektiv bzgl. des klinischen Zustandes nach der Geburt festzustellen.

3.6 Biochemischer Zustand der Neugeborenen

Die Verteilung der aktuellen pH-Werte im Nabelschnurarterienblut sind Tab. 8 zu entnehmen. Eine schwere Azidose mit einem $NApH_{akt} <$ 7,00 ist bei keinem Neugeborenen festzustellen. Nabelschnur-pH-Werte von 7,00-7,09 finden sich im Tokolysekollektiv in einer Häufigkeit von 0,5 % gegenüber 1,1 % im Vergleichskollektiv. Eine leichte bis mittelgradige Azidose ($NapH_{akt}$ 7,10-7,19) tritt im Vergleichskollektiv in 3,7 % der Fälle auf, gegenüber 3,1 % im behandelten Kollektiv. Eine gesteigerte Azidität, d. h. Nabelschnur-pH-Werte von 7,20-7,29 treten in 36,0 % der Fälle, die nicht mit Tokolytika behandelt und in 37,2 % der Fälle auf, in denen eine tokolytische Therapie erfolgte. Die Häufigkeit von pH-Werten über 7,29 beträgt in beiden Kollektiven 59,2 %.

	$NApH_{akt}$ des Nabelschnurarterienblutes									
	Vergleichskollektiv (n = 856)					Tokolysekollektiv (n = 191)				
	< 7,00	7,00-7,09	7,10-7,19	7,20-7,29	≥ 7,30	< 7,00	7,00-7,09	7,10-7,19	7,20-7,29	≥ 7,30
n	-	9	32	308	507	-	1	6	71	113
%	-	1,1	3,7	36,0	59,2	-	0,5	3,1	37,2	59,2

Tab. 8: Klinischer Zustand der 856 nicht mit Tokolytika und der 191 mit Tokolytika behandelten Kinder

Vergleicht man die azidotischen ($NApH_{akt} < 7,20$) und die normaziden ($NApH_{akt} > 7,19$) Neugeborenen beider Kollektive im Vierfeldertest miteinander, so ergibt sich ein Chisquare von p = 0,5 und somit kein signifikanter Unterschied bezüglich der Azidität zwischen Tokolyse- und Vergleichskollektiv (Tab. 9).

	Vergleichskollektiv (n = 856)		Tokolysekollektiv (n = 191)	
	n	%	n	%
$NApH_{akt} < 7,20$	41	4,8	7	3,7
$NApH_{akt} > 7,19$	815	95,2	184	96,3

Tab. 9: Anzahl azidotischer normazider Neugeborener im Vergleichs- und Tokolysekollektiv (Chi-square = 0,45; p = 0,50)

3.7 Kombinierter biochemischer und klinischer Zustand der Neugeborenen

Entscheidend für die Prognose des Neugeborenen ist das Auftreten eines klinischen Depressionszustandes in Kombination mit einer Azidose. In Tab. 10 sind die Fälle dargestellt, bei denen sowohl ein pH-Wert < 7,20 als auch ein Apgarwert < 7 Punkte aufgetreten ist. Solche Neugeborenen finden sich im Tokolysekollektiv in 3 Fällen (0,6 %), während es im Vergleichskollektiv 5 Fälle (1,6 %) sind.

	Vergleichskollektiv (n = 856)		Tokolysekollektiv (n = 191)	
	n	%	n	%
NApH < 7,20 und Apgar < 7 Punkte	5	0,6	3	1,6
NApH ≥ 7,20 und Apgar ≥ 7 Punkte	851	99,4	188	98,4

Tab. 10: Anzahl azidotischer und deprimierter Kinder im Vergleichs- und Tokolysekollektiv (Chi-quadrat = 2,0; $p > 0,05$)

Von 1047 Neugeborenen fiel nur ein einziges Kind mit einer fortgeschrittenen Azidose ($NApH_{akt} < 7,10$) in Kombination mit einem Apgar < 2 Punkten auf.

3.8 Erstversorgungsmaßnahmen

Im Kollektiv der nicht mit Tokolytika behandelten Patientinnen war unmittelbar post partum bei den Neugeborenen in 4,4 % der Fälle die Anwendung einer O_2-Dusche notwendig. Im Tokolysekollektiv mußte dies in 5,8 % aller Fälle durchgeführt werden (Tab. 11).

Eine Maskenbeatmung war bei 3,3 % der Neugeborenen im Vergleichskollektiv und bei 3,7 % im behandelten Kollektiv notwendig.

Bei 0,6 % der Kinder aus dem nicht behandelten Kollektiv mußten als zusätzliche Maßnahmen eine Intubation durchgeführt werden. 2,1 % der Kinder benötigten auch eine endotracheale Absaugung. Im Vergleichskollektiv zeigte sich die Notwendigkeit einer Intubation in 0,5 % aller Fälle. 1,6 % (Tab. 11) der Kinder wurden endotracheal abgesaugt.

Wie bereits beim klinischen und biochemischen Zustand der Neugeborenen festgestellt, konnte auch für die verschiedenen Erstversorgungsmaßnahmen kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven nachgewiesen werden.

Erstversorgung		Vergleichskollektiv (n = 856)		Tokolysekollektiv (n = 191)	
		n	%	n	%
O_2-Dusche	ja	38	4,4	11	5,8
	nein	818	95,6	180	94,2
Masken-beatmung	ja	28	3,3	7	3,7
	nein	828	96,7	184	96,3
Intubation	ja	5	0,6	1	0,5
	nein	851	99,4	190	99,5
endotracheal. Absaugen	ja	18	2,1	3	1,6
	nein	838	97,9	188	98,4

Tab. 11: Erstversorgungsmaßnahmen (O_2-Dusche, Maskenbeatmung, Intubation, endotracheales Absaugen) der 856 nicht mit Tokolytika behandelten und der 191 mit Tokolytika behandelten Kinder

3.9 Intracranielle Blutungen (ICB)

Insgesamt wurden bei 32 (3,1 %) von 1047 Neugeborenen intracranielle Blutungen nachgewiesen. Tab. 12 spiegelt die Häufigkeit der intracraniellen Blutungen im untersuchten Kollektiv wider. Bei Kindern der Tokolysegruppe kam es in 2,6 % der Fälle zu intracraniellen Blutungen. Im Kollektiv derjenigen Patientinnen, bei denen keinerlei Tokolytika angewandt wurden, fanden sich bei 3,1 % der Kinder intracranielle Blutungen. Der Vierfeldertest ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied bzgl. der Inzidenz von intracraniellen Blutungen zwischen beiden Kollektiven.

ICB	Vergleichskollektiv (n = 856)		Tokolysekollektiv (n = 191)	
	n	%	n	%
ja	27	3,1	5	2,6
nein	829	96,8	186	97,4

Tab. 12: Blutung der 856 nicht mit Tokolytika und der 191 mit Tokolytika behandelten Kinder

Einzelfallanalysen der intracraniellen Blutungen mit Schwangerschaftsdauer, Geburtsgewicht, Entbindungsmodus sowie dem Intervall zwischen Ende der tokolytischen Therapie und der Geburt sind im Anhang wiedergegeben. Dort ist ebenfalls aufgelistet, ob die Mütter dieser Neugeborenen eine geringgradige Tokolyse, eine Langzeittokolyse oder keinerlei Tokolyse während der

Schwangerschaft erhalten haben. Insgesamt zeigt sich, daß unter den 32 Neugeborenen mit intracraniellen Blutungen 5 Kinder vertreten sind, deren Mütter eine tokolytische Therapie während der Schwangerschaft erhalten haben. Zwei Mütter bekamen eine geringgradige tokolytische Therapie, während drei Mütter eine Langzeittokolyse erhielten. Die Schwangerschaftsdauer der 32 Mütter lag zwischen 36/2 SSW bis 42/1 SSW. Dies ergibt im Durchschnitt 39/4 SSW. Das Geburtsgewicht der Neugeborenen betrug im Durchschnitt 3301 g. 31 Kinder waren bei Geburt in Schädellage während sich nur ein Kind in Beckenendlage befand. Von den 32 Kindern wurden 15 spontan, 10 durch Vakuumextraktion und drei per Sectio entwickelt. In einem Fall war eine Manualhilfe nach Bracht notwendig. Betrachtet man die Zustandsdiagnostik post partum, so zeigt sich, daß ein Kind (2482/82), dessen Mutter während der Schwangerschaft keine tokolytische Therapie erhielt, eine leichte bis mittelgradige Azidose aufwies, während ein zweites Kind (1376/82) nach Langzeittokolyse leicht deprimiert war und gleichzeitig eine fortgeschrittene Azidose aufwies.

Bei der Fallanalyse der 32 Neugeborenen mit intracraniellen Blutungen zeigte sich weiterhin, daß 24 Kinder ohne tokolytische Therapie eine extraparenchymatöse Blutung hatten, 3 Kinder wiesen eine Blutung I. Grades auf. Die beiden Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft eine geringgradige tokolytische Therapie erhielten, zeigten nach der Untersuchung eine Blutung I. Grades. Das Intervall zwischen letzter Tokolytikagabe und der Geburt beträgt 29 bzw. 38 Tage. Nach Langzeittokolyse zeigten 3 Neugeborene eine extraparenchymatöse Blutung. Hierbei betrug das Intervall 4 bzw. 5 und 40 Tage.

3.10 Neurologische Untersuchungen

Die neurologische Untersuchung unterteilt sich in die Beurteilung der auffälligen Haltung und Spontanmotorik, des abnormen Tonus der Rumpf- und Nackenmuskulatur sowie der Flexoren und Extensoren, die Hyperexcitabilität, der Galant- sowie Greif- und Schreitreflexe, die Lagereaktionen nach Vojta, der auffälligen Augenbewegungen und das Auftreten von Krämpfen. Der neurologische Status der Neugeborenen, der sich aus der Beurteilung der Einzelkriterien zusammensetzt, wird in die Kategorien unauffällig, leicht auffällig, mittel- bis schwer auffällig unterteilt. Die Häufigkeit von neurologischen Auffälligkeiten der Neugeborenen bis zum 6. Lebenstag sind in Tab. 13 zusammengefaßt.

neurologischer Status	Vergleichskollektiv (n = 856)		Tokolysekollektiv (n = 191)	
	n	%	n	%
unauffällig	670	78,3	144	75,4
leicht auffällig	153	17,9	39	20,4
mittel- bis schwer auffällig	33	3,8	8	4,2

Tab. 13: Neurologischer Untersuchungsstatus der 856 nicht mit Tokolytika behandelten und der 191 mit Tokolytika behandelten Kinder

Bei Kindern, deren Mütter keine Tokolytika erhielten, traten in 78,3 % der Fälle keinerlei neurologische Auffälligkeiten auf. 17,9 % aller in diesem Kollektiv befindlichen Kinder zeigten eine leichte neurologische Auffälligkeit. Mittelgradige bis schwere neurologische Auffälligkeiten traten in 3,8 %der Fälle auf. Im Kollektiv der mit Tokolytika behandelten Patientinnen trat bei den Neugeborenen in 75,4 % der Fälle keine neurologische Auffälligkeit auf, in 20,4 % war eine leichte und in 4,2 % der Fälle eine mittelgradige bis schwere neurologische Auffälligkeit zu finden. Auch bzgl. des neurologischen Status fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in beiden Kollektiven.

3.11 Zustand der Neugeborenen nach Langzeittokolyse

In den vorangegangenen Kapiteln erfolgte ein Vergleich der kindlichen Morbidität nach tokolytischer Therapie mit der des Kontrollkollektivs. In dem nun folgenden Teil sollen die Ergebnisse derjenigen Fälle, die eine Langzeitstokolyse (> 30 mg Fenoterol/die länger als 7 Tage) erhielten, gesondert dargestellt werden. Im gesamten Tokolysekollektiv mit 191 Kindern wurde (entsprechend dieser Definition) in 53 Fällen eine Langzeittokolyse durchgeführt. Die verschiedenen Parameter beider Kollektive sind in Tab. 14 wiedergegeben. Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Kinder nach Langzeittokolyse lag mit 3018 g um 352 g niedriger als im Vergleichskollektiv (3370 g). Entsprechend ist auch die Frequenz an untergewichtigen Kindern nach der Definition der WHO (Gewicht < 2500 g) mit 5,7 % im Langzeittokolysekollektiv gegenüber 1,3 % im Vergleichskollektiv erhöht. Ein vergleichbares Bild zeigt sich auch bei der Betrachtung der Schwangerschaftsdauer. Das durchschnittliche Gestationsalter war im Langzeittokolysekollektiv mit 38/5 SSW gegenüber 39/6 SSW im Vergleichskollektiv erniedrigt. Die Frühgeborenenrate mit einer Gestationsdauer < 37/0 SSW ist nach Langzeittokolyse mit 20,8 % gegenüber 2,9 % im Vergleichskollektiv deutlich erhöht.

Bzgl. der Geburtslage unterscheiden sich die beiden Kollektive nicht signifikant. Im Langzeittokolysekollektiv wurden 92,5 % der Kinder aus Hinterhauptslage, 1,9 % der Kinder aus Vorderhauptslage und 5,7 % aus Beckenendlage geboren. Auch für den Entbindungsmodus fanden sich beim Vergleich beider Kollektive keine signifikanten Unterschiede (Vgl. Kap. 3.3 Tab. 4). Im

	Vergleichskollektiv (n = 856)		Langzeittokolyse (n = 53)		
	n	%	n	%	
Geburtsgewicht > 2500 g	11	1,3	3	5,7	n. s.
Gestationsalter > 37/0 SSW	25	2,9	11	20,8	s.
Apgar > 7 Punkte	10	1,2	1	1,9	n. s.
$NApH_{akt}$ > 7,20	41	4,8	3	5,7	n. s.
Erstversorgungsmaßnahmen:					
O_2-Dusche	38	4,4	5	9,4	n. s.
Maskenbeatmung	28	3,3	3	5,7	n. s.
Intubation	5	0,6	1	1,9	n. s.
endotracheales Absaugen	18	2,1	3	5,7	n. s.
neurologischer Status:					
leicht auffällig	153	17,9	13	24,5	n. s.
mittel- bis schwer auff.	33	3,8	4	7,6	n. s.
intracranielle Blutungen	27	3,1	3	5,7	n. s.

Tab. 14: Zustand der 53 Neugeborenen nach Langzeittokolyse in Relation zum Vergleichskollektiv (856)

Langzeittokolysekollektiv wurden 69,8 % der Kinder spontan geboren. Die vaginaloperative Entbindungsart ist im Langzeittokolysekollektiv mit 24,5 % gegenüber 16,0 % im Vergleichskollektiv erhöht. Die Frequenz an abdominalen Schnittentbindungen war in beiden Kollektiven mit 5,7 % bzw. 6,9 % annähernd gleich groß.

Klinisch deprimierte Neugeborene (Apgar < 7 Punkte) fanden sich nach Langzeittokolyse mit 1,9 % gegenüber 1,2 % im Vergleichskollektiv. Eine ähnliche Verteilung zeigte sich bei den Nabelschnurarterienwerten. Nach Langzeittokolyse wiesen 5,7 % der Neugeborenen einen $NApH_{akt}$ < 7,20 auf, während im Vergleichskollektiv in 4,8 % der Fälle Azidosen auftraten. Erstversorgungsmaßnahmen (O_2-Dusche, Maskenbeatmung, Intubation, endotracheales Absaugen) wurden im Langzeittokolysekollektiv nahezu doppelt so oft durchgeführt wie im Vergleichskollektiv. Bzgl. des neurologischen Status zeigt sich, daß 78,3 % der Kinder im Vergleichskollektiv neurologisch unauffällig waren gegenüber 67,9 % nach Langzeittokolyse. Leicht neurologisch auffällig waren 17,9 % der Kinder im Vergleichskollektiv gegenüber 24,5 % der Kinder nach Langzeittokolyse. Eine mittel- bis schwere Auffälligkeit läßt sich im Vergleichskollektiv bei 3,8 % der Kinder nachweisen, während es nach Langzeittokolyse 7,6 % der Kinder sind. Obwohl häufiger neurologische Auffälligkeiten im Langzeittokolysekollektiv auftraten, war dieser Unterschied gegenüber dem Vergleichskollektiv nicht signifikant. Intracranielle Blutungen traten in 3 Fällen (5,7 %) auf.

3.12 Zustand der Neugeborenen nach Acetylsalicylsäure

Im Tokolysekollektiv wurde in 13 Fällen zusätzlich Acetylsalicylsäure angewandt. Die Dosierung lag in allen Fällen bei mindestens 3 x 500 mg/die. Bei der Anwendungsdauer von 3-19 Tagen lag die mittlere Anwendungsdauer bei 8,2 Tagen. Das Zeitintervall zwischen der letzten Acetylsalicylsäuregabe und der Geburt lag zwischen 5 und 94 Tagen und beträgt im Durchschnitt 35,9 Tage.

Eine detaillierte Aufstellung über die geburtshilflichen Parameter wie Schwangerschaftsdauer, Geburtsgewicht, Perzentilenstatus, Geburtsart und -lage sowie dem klinischen- und dem Aziditäts-Status sind im Anhang zusammengefaßt (Tab. 16). Die Schwangerschaftsdauer betrug im Durchschnitt 37/4 SSW (Minimum: 35/1 SSW, Maximum: 40/3 SSW). Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Kinder errechnete sich mit 2974 g. Die Kinder wurden in 12 Fällen aus Hinterhauptslage, in einem Fall aus Vorderhauptslage entwickelt. Von den 13 Kindern wurden 8 spontan, 4 per Vakuumextraktion und eines per Löffelentwicklung geboren. In einem Fall war die Anwendung von geburtshilflichen Löffeln notwendig. Nur eins der Kinder wies im Nabelschnurarterienblut eine leichte Azidose auf ($NApH_{akt}$ 7,14). Keines der Kinder war deprimiert. Bei zwei Neugeborenen (1377/82, 2112/82) war eine mittel- bis schwere neurologische Auffälligkeit festzustellen. Hierbei betrug das Intervall zwischen der letzten Acetylsalicylsäuregabe und der Geburt 18 bzw. 19 Tage. In vier weiteren Fällen war eine leichte neurologische Auffälligkeit anzutreffen. Hierbei lag das Intervall zwischen letzter Acetylsalicylsäuregabe und der Geburt

bei 5, 10, 42, und 79 Tagen. Ultrasonographisch konnte in keinem dieser Fälle eine intracranielle Blutung nachgewiesen werden.

4. Diskussion

Die Vermeidung der Frühgeburtlichkeit stellt eine der Hauptaufgaben in der heutigen Geburtsmedizin dar. Obwohl die kindliche Morbidität und Mortalität im letzten Jahrzehnt deutlich gesenkt werden konnte, bilden die frühgeborenen und untergewichtigen Kinder ein Risikokollektiv mit hoher perinataler Morbidität und Mortalität. So zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit der Häufigkeit deprimierter bzw. azidotischer Kinder vom Geburtsgewicht (5, 23, 34, 41, 76). Kubli konnte zeigen, daß bei einem Geburtsgewicht über 2500 g eine Azidose im Nabelschnurarterienblut ($NApH_{akt} < 7{,}10$) nur in 0,8 % der Fälle auftrat. Hingegen wurde in der Gewichtsklasse von 1501-2000 g eine Azidoserate von 7,0 % gefunden. Lag das Geburtsgewicht unter 1000 g, so stieg die Azidoserate auf 18,0 % an. Ebenfalls korrelieren niedriges Gestationsalter bzw. das Geburtsgewicht eng mit dem Auftreten von intracraniellen Blutungen (39, 54, 60, 61). Obwohl beträchtliche Fortschritte hinsichtlich der Überlebenschancen prämaturer Kinder erzielt wurden, zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit der Mortalitätsrate vom Gestationsalter. Nach Russert, Klingmüller-Ahting und Saling beträgt die Überlebenschance zwischen der 33/0 bis 35/0 Schwangerschaftswoche 99,0 %, zwischen der 31/0 bis 33/0 Schwangerschaftswoche 96,5 %. Sie sinkt auf 89,0 % zwischen der 29/0 und 31/0 Schwangerschaftswoche. Die Verschlechterung der kindlichen Prognose mit Abnehmen des Gestationsalters ist im wesentlichen auf die fehlende Lungenreife zurückzuführen (28, 52, 55).

Aus diesen Gründen wurde mit verschiedenen Vorgehensweisen wie z. B. einer engmaschigen Schwangerschafts-

vorsorge, dem Einsatz von Cerclagen und der Anwendung von Tokolytika versucht, die Anzahl der untergewichtigen und frühgeborenen Kinder zu reduzieren. Trotz dieser Bemühungen blieb die Zahl der untergewichtigen Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g unvermindert hoch. An der Frauenklinik Berlin-Neukölln beträgt der Prozentsatz an untergewichtigen Kindern ca. 8 % bei einer Schwankungsbreite von 7,1 % (im Jahre 1973) bis 9,7 % (im Jahre 1982).

Ziel der vorliegenden Studie ist zu klären, inwieweit die Nebenwirkungen der tokolytischen Therapie zur Morbidität und Mortalität des Neugeborenen beitragen. Von besonderer Problematik ist, daß in dem Risikokollektiv der untergewichtigen Kinder (wie oben beschrieben) mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität zu rechnen ist. Um diesen Einfluß von dem der Nebenwirkungen der tokolytischen Therapie zu trennen, wurden Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 2300 g in dieser Studie nicht berücksichtigt. Unterhalb dieses kritischen Geburtsgewichtes werden die Neugeborenen der Frauenklinik Berlin-Neukölln in die Kinderklinik zur Aufzucht verlegt.

Im Rahmen der 1982 an der Frauenklinik Berlin-Neukölln durchgeführten BMFT-Studie wurden 1047 Neugeborene untersucht. Es erfolgte ein Vergleich der Kinder, deren Mütter eine tokolytische Therapie erhalten hatten mit dem Kontrollkollektiv. Dabei zeigte sich, daß auch oberhalb dieser Gewichtsgrenze die Gestationsalterverteilung und die Geburtsgewichtsverteilung zu geringerem Geburtsgewicht im Tokolysekollektiv verschoben war. So lag der Anteil der Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g im Tokolysekollektiv bei 5,7 %, während er im Vergleichskollektiv nur 1,3 %

betrug. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich für die Gestationsdauer. Im Vergleichskollektiv finden sich nur 2,9 % der Kinder nach einer Schwangerschaftsdauer unter 37/0 SSW, während das Tokolysekollektiv 12,1 % Frühgeborene aufweist. Durch den oben beschriebenen methodischen Ansatz konnte unter weitgehendem Ausschluß der extremen Frühgeburtlichkeit eine Vergleichbarkeit beider Kollektive ermöglicht werden. Somit können Rückschlüsse auf die durch Nebenwirkungen der tokolytischen Therapie bedingte kindliche Morbidität gezogen werden.

Aus der Lokalisation von ß-Rezeptoren ergibt sich, daß es bei den zur Tokolyse verwandten ß-adrenergen Substanzen auch zu unerwünschten Wirkungen in anderen Organen kommt. Diese sogenannten systemischen Wirkungen limitieren den Anwendungs- und Dosierungsbereich. Fenoterol, ein ß-2-Mimetikum, hat in erster Linie kardiale Nebenwirkungen bei der Mutter. Der Einfluß auf die fetale Herzschlagfrequenz gilt jedoch als gering. Eine schädigende Wirkung auf das Myokard des Neugeborenen in Form der Myokardnekrose konnte durch Nachuntersuchungen von Stix, Dressler und Saling ausgeschlossen werden.

Weiterhin ergänzt wird die tokolytische Therapie mit Clenbuterol. Es ist ebenfalls ein ß-2-Mimetikum, welches einen längeren Wirkspiegel als Fenoterol besitzt. Somit sind seltenere Gaben dieses Medikamentes im Vergleich zu Fenoterol erforderlich. Die Nebenwirkungen entsprechen weitgehend denen des Fenoterols (71).

Phenobarbital wird ergänzend tokolytisch eingesetzt, um die oben erwähnten Nebenwirkungen bei der Mutter erträglich zu machen und um die neuromuskuläre Erreg-

barkeit des Myometriums zu dämpfen. Die sedierende Wirkung dieses Medikamentes wirkt sich auch bei psychogenen Ursprung der Wehentätigkeit positiv aus. Deshalb wird Phenobarbital häufig als Ergänzungs- bzw. als Zusatztherapie angewandt. Für Phenobarbital sind sowohl erwünschte als auch nicht erwünschte Nebenwirkungen beschrieben worden. Diese Effekte sind größtenteils über die durch Phenobarbital hervorgerufene Enzyminduktion in der fetalen Leber zu erklären. Wurde pränatal Phenobarbital verabreicht, so traten aufgrund der Enzyminduktion seltener neonatale Hyperbilirubinämien auf. Darüber hinaus soll nach der Gabe von Phenobarbital in der Neonatalperiode aufgrund eines Sedierungseffektes die Häufigkeit der intracraniellen Blutungen reduziert werden. Andererseits ist es nach hochdosierter Barbituratgabe, wie bei der antikonvulsiven Therapie, möglich, daß durch die Enzyminduktion eine Störung der Blutgerinnung eintritt (12, 45, 74).

In Kombination von Fenoterol, Clenbuterol und Phenobarbital wird, um die Effektivität der oralen tokolytischen Therapie zu erhöhen, Acetylsalicylsäure als Prostaglandinantagonist eingesetzt. Die für das Neugeborene bedeutsame Nebenwirkung der Prostaglandinantagonisten besteht in der Hemmung der Thrombozytenaggregation und der damit verbundenen möglichen Störungen der Blutgerinnung. Der Einfluß von Prostaglandinantagonisten auf den vorzeitigen Verschluß des Ductus Butalli muß ebenfalls berücksichtigt werden. In diesem Zusammenhang ist einerseits die Häufigkeit der intracraniellen Blutungen, andererseits der klinische Zustand der Neugeborenen post partum von Bedeutung.

Die orale Tokolyse kann ferner durch den Calciumantagonisten Magnesium ergänzt werden. Neben den gastrointestinalen Nebenwirkungen bei der Mutter stehen systemische Wirkungen im Vordergrund. Hier ist der kardioprotektive Schutz des Magnesiums am Myokard hervorzuheben. Hypocalcämische Zustände können sich als neurologische Auffälligkeiten bei dem Neugeborenen zeigen. Nach Lipschitz ist die Substanz plazentagängig. Ernste Nebenwirkungen beim Neugeborenen sind nicht bekannt.

Kann durch die orale Tokolyse die Wehentätigkeit nicht ausreichend unterdrückt werden, so muß eine intravenöse Tokolyse durchgeführt werden. Dazu werden wie in Kap. 2.2 beschrieben Fenoterol und Äthanolinfusionen verabreicht. Nach Cook existieren durch die freie Plazentapassage des Äthanols keine Blutkonzentrationsunterschiede bei Mutter und Fet für dieses Medikament (8). Als Nebenwirkung von Äthanol bei tokolytischer Therapie stehen insbesondere die Sedierung der Mutter und auch des Neugeborenen im Vordergrund. Durch den Einfluß auf die glatte Muskulatur wäre eine Atemdepression des Neugeborenen möglich. Ebenfalls kann mit einer Wirkung auf das zentrale Nervensystem des Feten durch Äthanol gerechnet werden. Bei hoher Dosierung über längere Zeit kann es zu einer Lakatazidose kommen (17).

Um die potentiellen Nebenwirkungen der tokolytischen Therapie zu erfassen, wurden zunächst der klinische und biochemische Zustand der Neugeborenen sowie die Erstversorgungsmaßnahmen im Kreissaal analysiert. Ein Vergleich des klinischen Zustandes der Neugeborenen im Tokolyse- und im Vergleichskollektiv ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied. So lag der

Anteil der klinisch deprimierten Kinder mit einem Apgarwert unter 7 Punkten im Tokolysekollektiv bei 1,6 %, während er im Vergleichskollektiv 1,2 % betrug.

Die potentiellen Auswirkungen auf den klinischen Zustand von Alkohol, Phenobarbital bzw. Magnesium, die wie oben beschrieben, möglicherweise zu einem Depressionszustand der Neugeborenen führen, konnten im klinischen Ergebnis dieser Studie nicht bestätigt werden. Gleiches konnte für den Aziditätszustand der Neugeborenen gefunden werden. Im Tokolysekollektiv betrug die Azidoserate 3,7 % gegenüber 4,8 % im Vergleichskollektiv. Auch beim Vergleich der Anzahl von klinisch deprimierten und gleichzeitig azidotischen Kindern zeigte sich in beiden Kollektiven kein statistisch signifikanter Unterschied. Dies ist um so bemerkenswerter, da das Gestationsalter und das durchschnittliche Geburtsgewicht, wie oben gezeigt, im Tokolysekollektiv niedriger lag als im Vergleichskollektiv. Dennoch weisen die Kinder nach tokolytischer Therapie ebenso gute Ergebnisse auf wie im Vergleichskollektiv. Bei der Häufigkeit von durchzuführenden Erstversorgungsmaßnahmen wie O_2-Dusche, Maskenbeatmung, endotracheales Absaugen und Intubation zeigte sich ebenfalls kein Unterschied zwischen beiden Kollektiven.

Unter Berücksichtigung der diskutierten Nebenwirkungen der tokolytischen Therapie ist die neurologische Untersuchung der Neugeborenen von besonderem Interesse. Da die Entwicklung des Nervensystems beim Neugeborenen nicht mit der Geburt abgeschlossen ist, läuft die Entwicklungsphase des Nervensystems vom Abschluß der Embryonalperiode bis zum Ende des ersten Lebensjahres weiter. Deshalb muß bei der neurologischen Untersu-

chung das Gestationsalter berücksichtigt werden. Aufgrund der oben beschriebenen Gewichts- und Gestationsaltersgrenzen ist in der vorgelegten Studie ein einheitliches neurologisches Untersuchungsschema für alle Neugeborenen möglich. Die zusammenfassende Gesamtbeurteilung des neurologischen Status ergab für die Gruppe der leicht auffälligen sowie in der Gruppe der mittelschwer auffälligen Kinder einen geringgradig höheren Anteil im Tokolysekollektiv. Dieser Unterschied im neurologischen Status war jedoch nicht statistisch signifikant. Das geringfügig schlechtere Abschneiden der Neugeborenen im Tokolysekollektiv läßt sich durch die beschriebene Tragzeitverkürzung gegenüber dem Kontrollkollektiv erklären.

Von besonderem Interesse ist der Zusammenhang zwischen der Tokolyse und dem Auftreten von intracraniellen Blutungen, da es immer deutlicher wird, daß die neurologischen und geistigen Spätfolgen möglicherweise mit dem Ereignis einer intracraniellen Blutung und ischämisch-hypoxische Läsionen während der Perinatalperiode in Zusammenhang gebracht werden können. Obwohl aus pharmakologischen Überlegungen durchaus mit Auswirkungen auf die Inzidenz intracranieller Blutungen gerechnet werden muß, liegen zur Zeit noch sehr wenige Ergebnisse zu dieser Fragestellung vor.

Die Diagnostik von intracraniellen Blutungen war in früheren Zeiten erschwert, da der Verdacht auf intracranielle Blutungen allein aufgrund klinischer Symptome gestellt werden konnte bzw. erst beim toten Kind die Diagnose bei der pathologisch anatomischen Untersuchung rückwirkend festgestellt wurde. So werden häufig intracranielle Blutungen im Sektionsgut perinatal verstorbener Kinder gefunden. Unter der Berück-

sichtigung kleinstherdiger Blutungen sind in mehr als 2/3 der Todesfälle Blutungen nachzuweisen . Ausgedehnte Hämorrhagien werden bei ca. einem Drittel der Todesfälle beschrieben (63). Während das Verhältnis zwischen Früh- und Reifgeborenen mit intracraniellen Blutungen bei totgeborenen Kindern nahezu gleich ist, ist die Frequenz an ICB der Lebendgeborenen, die bis zum 7. Tag post partum verstorben sind, bei Frühgeborenen gegenüber Reifgeborenen um den Faktor 10 erhöht.

Mit der Einführung computertomographischer Untersuchungen konnte bei klinischen Verdachtsmomenten einer cerebralen Schädigung in einer Anzahl von Fällen beim lebenden Neugeborenen gesichert werden. Mit der craniellen Ultrasonographie steht ein bildgebendes Verfahren ohne ionisierende Strahlung zur Verfügung. Da die Methode nicht invasiv und belastungsarm ist, kann sie als Screeningverfahren auf intracranielle Blutungen eingesetzt werden. Erst damit wurde eine breitangelegte Ursachenforschung möglich.

In der vorliegenden prospektiven Studie wurden bei 1047 Neugeborenen cranielle Ultraschalluntersuchungen durchgeführt. Bei den gefundenen Blutungen wurden extraparenchymatöse und intraparenchymatöse Blutungen unterschieden (2). Unter extraparenchymatösen Blutungen versteht man Blutungen außerhalb des Gehirnparenchyms im Bereich der Dura mater bzw. Arachnoidea. Bei intraparenchymatösen Blutungen werden die Grade I-IV unterteilt. Im Folgenden sind in der Tab. 15 (s. Anhang) für die intraparenchymatösen Blutungen die Schweregrade entsprechend der Definition nach Papile (39) aufgelistet. Es konnte in 32 Fällen (3,1 %) eine intracranielle Blutung nachgewiesen werden, wobei es sich in 5 Fällen um eine Blutung

I. Grades und in 27 Fällen um eine extraparenchymatöse Blutung handelte. Betrachtet man die Häufigkeit dieser Blutungen im Tokolysekollektiv (5 Blutungen bei einem Kollektiv von 191 Kindern) im Vergleich zu 27 Blutungen bei den 856 Neugeborenen des Kontrollkollektivs, so finden sich keinerlei statistisch signifikante Unterschiede. Die Gegenüberstellung der klinischen Faktoren, die für eine intracranielle Blutung bedeutsam sind bestätigt das statistische Ergebnis (Tab. 15). Es konnte keinerlei Zusammenhang sowohl für die Inzidenz als auch für den Grad der intracraniellen Blutungen und der vorausgegangen tokolytischen Therapie gefunden werden.

Die Analyse der neonatalen Parameter zeigte keinen signifikanten Unterschied für die Morbidität zwischen Vergleichskollektiv und dem Kollektiv der 191 Neugeborenen nach tokolytischer Therapie. Deshalb wurden aus dem Gesamttokolysekollektiv diejenigen Kinder selektiert, deren Mütter eine Langzeittokolyse erhielten. In Tab. 14 ist der Zustand dieser Kinder denjenigen Neugeborenen gegenübergestellt, deren Mütter keine tokolytische Therapie erhalten haben. Dabei zeigte sich, daß es bzgl. des Geburtsgewichtes, des biochemischen und klinischen Zustandes post partum, der Erstversorgungsmaßnahmen, der intracraniellen Blutungen und der neurologischen Auffälligkeit auch für dieses Unterkollektiv keine statistisch signifikanten Unterschiede gibt. Lediglich das Gestationsalter ist nach Langzeittokolyse im Vergleich zum Kontrollkollektiv signifikant verschieden. In sämtlichen Parametern bestätigt sich das Ergebnis, daß im gesamten Tokolysekollektiv der 191 Kinder gefunden wurde. So findet man keinerlei Unterschied in der Morbidität beider Kollektive.

In dem untersuchten Tokolysekollektiv von 191 Neugeborenen wurde in 13 Fällen die Therapie durch Acetylsalicylsäure ergänzt. In keinem dieser Fälle konnte eine intracranielle Blutung in der Perinatalperiode nachgewiesen werden. Wohl ist bekannt, daß Acetylsalicylsäure die Thrombozytenaggregation hemmt (72). Beschrieben ist, daß eine gesteigerte Blutungsneigung klinisch feststellbar ist, wenn innerhalb der ersten 7 Tage nach Beendigung der Acetylsalicylsäuregabe operative Eingriffe wie Dammschnitt oder abdominale Schnittentbindung bei der Mutter notwendig waren. Betrachtet man in dieser Studie das Intervall zwischen Tokolyseende und Geburt, so betrug es nur in einem Fall weniger als 7 Tage. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß 7 Tage nach Beendigung einer Therapie mit Acetylsalicylsäure mit keiner Nebenwirkung auf die Thrombozytenaggregation zu rechnen ist, läßt unser Untersuchungsmaterial keine Aussage über intracranielle Blutungen und der Acetylsalicylsäuregabe zu.

Abschließend sei jedoch gesagt, daß bei einer tokolytischen Therapie, wie sie in dieser Klinik angewendet wird, keinerlei Anhalt für eine schädigende Auswirkung auf die Morbidität der Neugeborenen gefunden werden konnte. Breit angelegte Nachuntersuchungen müssen zeigen, ob möglicherweise Langzeitfolgen dieser Therapie auftreten, die sich nicht in den ersten Lebenstagen manifestieren.

5. Zusammenfassung

In einer vom Bundesministerium für Forschung und Technologie geförderten prospektiven Studie konnten im Zeitraum vom September 1982 bis Juli 1983 1047 Neugeborene mit einem Geburtsgewicht von über 2300 g an der Frauenklinik Berlin-Neukölln auf die Häufigkeit von intracraniellen Blutungen und neurologischen Auffälligkeiten untersucht werden.

Ziel dieser Studie war, mögliche Faktoren und Ursachen intracranieller Blutungen zu erkennen, um gegebenenfalls die geburtshilflichen Maßnahmen bzw. Praktiken zu überdenken und spätere Folgen prophylaktisch zu vermeiden. Im Rahmen dieser Arbeit sollte des weiteren geklärt werden, inwieweit die Nebenwirkungen der tokolytischen Therapie zur Morbidität und Mortalität des Neugeborenen beitragen. Ausgehend vom Gesamtkollektiv wurde ein Unterkollektiv gebildet, in das diejenigen Neugeborenen selektiert wurden, deren Mütter während der Schwangerschaft tokolytisch behandelt wurden. Von den 191 (18,2 % Fällen), bei denen eine tokolytische Therapie durchgeführt wurde, erhielten 138 (13,2 %) eine geringgradige Tokolyse und 53 (5,1 %) eine Langzeittokolyse.

Bei der Analyse von Geburtsgewicht und Gestationsdauer zeigte sich, daß auch oberhalb einer Gewichtsgrenze von 2 300 g die Geburtsgewichtsverteilung und Tragzeitverteilung im Tokolysekollektiv gegenüber dem Kontrollkollektiv zu geringerem Gewicht bzw. zu einer kürzeren Schwangerschaftsdauer verschoben war. Dennoch war der klinische Zustand und der Aziditätsgrad unmittelbar post partum bei den Kindern beider Gruppierungen nicht signifikant verschieden. So betrug die An-

zahl der klinisch deprimierten Kinder mit einem Apgarwert unter 7 Punkten im Tokolysekollektiv 1,6 %, während sie im Vergleichskollektiv bei 1,2 % lag. Die Azidoserate betrug im Tokolysekollektiv 3,7 % gegenüber 4,8 % im Vergleichskollektiv. Der Prozentsatz der Kinder, die sowohl klinisch deprimiert (Apgar < 7 Punkte) und azidotisch ($NApH_{akt}$ < 7,20) waren, ist in beiden Kollektiven nicht signifikant erhöht. Von 1047 Neugeborenen war nur ein einziges Kind mit einer fortgeschrittenen Azidose ($NApH_{akt}$ < 7,10) in Kombination mit einem Apgar unter 2 Punkten, das sich im Vergleichskollektiv befand.

Diese Ergebnisse wurden durch die Zahl der notwendigen Erstversorgungsmaßnahmen bestätigt. Auch hier gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Die Häufigkeit von intracraniellen Blutungen betrug im Vergleichskollektiv 3,1 %, im Tokolysekollektiv 2,6 %. Es besteht keine statistische Signifikanz im letztgenannten Kollektiv.

Die Betrachtung des neurologischen Status führte zu demselben Ergebnis. Im Vergleichskollektiv waren 78,3 % der Kinder unauffällig, im Tokolysekollektiv 75,4 %.

Die Analyse der neonatalen Parameter zeigte keine signifikanten Unterschiede für die Morbidität zwischen Vergleichskollektiv und dem Kollektiv der 191 Neugeborenen nach tokolytischer Therapie. Deshalb wurden aus dem Gesamttokolysekollektiv diejenigen Kinder selektiert, deren Mütter eine Langzeittokolyse erhielten. Obwohl dies Fälle waren, in denen Tokolytika über einen längeren Zeitraum in hoher Dosierung verabreicht

wurden, bestätigte sich das Ergebnis des Gesamttokolysekollektivs. Hier finden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Morbidität zwischen Langzeittokolysekollektiv und Vergleichskollektiv.

Die Untersuchung der Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangeschaft Acetylsalicylsäure erhielten, zeigt, daß keines der Kinder eine intracranielle Blutung aufwies. Unter Berücksichtigung der Pharmakokinetik dieses Medikamentes kann allerdings keine Aussage über eine potentielle Wirkung von Acetylsalicylsäure auf intracranielle Blutungen gemacht werden, da nur in einem Fall das Invervall von letzter Acetylsalicylsäuregabe bis zur Geburt weniger als 7 Tage betrug. Dennoch kann festgestellt werden, daß eine Verabreichung von Acetylsalicylsäure zur Ergänzung der Tokolyse unter den in der Klinik üblichen Bedingungen für das Neugeborene ungefährlich zu sein scheint.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bei einer tokolytische Therapie, wie sie in dieser Klinik angewendet wird, keinerlei Anhalt für eine schädigende Auswirkung auf die Morbidität der Neugeborenen gefunden werden konnte. Breit angelegte Nachuntersuchungen müssen zeigen, ob möglicherweise Langzeitfolgen dieser Therapie auftreten, die sich nicht in den ersten Lebenstagen manifestieren.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Baumgarten, K.:
Criteria in the Treatment of Threatening Preamature Labour with Betamimetics (Tokolyse-Index): "Premature Labour Score". In: Labour Inhibition Betamimetic Drugs in Obstetrics. Fischer, Stuttgart 1977

2. Brand, M.:
Beitrag zum Podiumsgespräch "Intracranielle Blutungen". In: Dudenhausen J. W., E. Saling: Perinatale Medizin, Bd. X, S. 37. Thieme, Stuttgart 1984

3. Brockerhoff, P., M. Brand, B. Ludwig:
Untersuchungen zur Häufigkeit perinataler Hirnblutungen und deren Abhängigkeit vom Geburtsverlauf mit Hilfe der cranialen Computertomographie. Geburtsh. u. Frauenheilk. 41 (1981) 597

4. Büch, H. P., Büch, U.:
Hypnotika und Sedativa, Pharmakotherapie bei Schlafstörungen und Erregungszuständen. In: Forth, W., D. Henschler, W. Rummel, Pharmakologie und Toxikologie. 1980

5. Chamberlain, G.:
Epidemiology and Aetiology of Preterm Baby. Clin. Obst. Gyn. 2 (1984)

6. Chiswick, M. L.:
Ultrasound brain scanning in the newborn. Brit. med. J. 284 (1984) 337

7. Conradt, A., H. Weidinger, H. Algayer:
Die Bedeutung von Betamimetika und Magnesium für den Schwangerschaftsausgang: I. Reduzierung der Mangelgeburt, sowie der vorzeitigen Amnionruptur und Frühgeburt nach Magnesium-Zusatztherapie. Z. Geburts. Perinat. 187 (1983) 109

8. Cook, L. N., R. J. Shott, B. F. Andrews:
Acute transplacental ethanol intoxication. Am. J. Dis. Child.129 (1975) 1074

9. Dittrich, M., E. Dinkel, H. Peters:
Sonographische Diagnostik am Zentralnervensystem bei Neugeborenen und Säuglingen - Pathomorphologie, Indikation und Stellenwert. Ultraschall 4 (1983) 174

10. Dolfin, T., M. B. Skidmore, K. W. Fong, E. M. Hoskins, A. T. Shennan:
Incidence, Severity, and Timing of Subepedymal and Intraventricular Hemorrhages in Preterm Infants Born in a Perinatal Unit as Detected by Serial Real-Time Ultrasound Pediatrics. 71 (1983) 541

11. Fawer, C.-L.:
A new neurological approach of neonatal intracranial haemorrhage. Europ. J. Obstet. Gynec. repod. Biol. 15 (1983) 339

12. Fitzhardinge, P.:
The very-low-birthweight infants: Challenges and dilemmas. Europ. J. Obstet. Gynec. repod. Biol. 15 (1983) 281

13. Flemming, I.:
Früherkennung zerebraler Bewegungsstörungen. Materia Media Nordmark. 67 (1974) 3

14. Friedman, W. F., M. J. Hirschklau, M. P. Pruitz, P. T. Putlick, S. E. Kirkpatrick:
Pharmacologic closure of patient ductus arteriosus in the premature infant. New Engl. J. Med. 295 (1976) 526.

15. Fuchs, F., A.-R. Fuchs, V. F. Poblete, A. Risk:
Effect of alcohol on threatened labour. Amer. J. Obsted. Gynecol. 99 (1967) 627.

16. Grospietsch, G.:
Klinische Aspekte. In: Grospietsch, G., W. Kuhn, Tokolyse mit Betastimulatoren. Thieme, Stuttgart 1983

17. Grospietsch, G.:
Medikamentöse Tokolyse. In: Grospietsch, G., W. Kuhn, Tokolyse mit Betastimulatoren. Thieme, Stuttgart 1983

18. Grospietsch, G.:
Zusatz- bzw. Begleittherapie. In: Grospietsch, G., W. Kuhn, Tokolyse mit Betastimulatoren. Thieme, Stuttgart 1983

19. Grospietsch, G., W. Kuhn:
Lungenödem während beta-sympathikomimetischer Therapie in der Schwangerschaft. Deutsch. Ärztebl. 1985

20. Hauser, G. A.:
Nebenerscheinungen unter Wehenhemmung. Therapeut. Umsch. 35 (1978) 422

21. Howie, P. W., N. B. Patel:
Obstetric Management of Preterm Labour. Clin. Obst. Gyn. 1984

22. Ingemarsson, J.:
Pharmacology of Tokolytic Agents. In: Howie, W., N. B. Patel. Clin. Obst. Gyn. 1984

23. Jouppila, P., M. Huikko, P. A. Jarvinen:
Effect of ethyl alcohol on urinary exretion of noradrenalin and adrenaline in patients with threatened premature delivery. Acta obstet. gynec. scan. 49 (1970) 359

24. Jung, H.:
Die Frühgeburt. Gynäkologe. 8 (1975) 176

25. Jung, H.:
Wehenhemmung - Wehenförderung. In: Beller, F. K., K. W. Schweppe. Gegensätzliche Auffassungen in der Geburtshilfe und Gynäkologie. Braun, Karlsruhe 1982

26. Karch, D., H. v. Bernuth:
Neonatale Blutungsbereitschaft nach antikonvulsiver Therapie in der Schwangerschaft. In: Dudenhausen J. W., E. Saling. Perinatale Medizin Bd. IV, S. 436. Thieme, Stuttgart 1972

27. Kleinhauer, E.:
Feststellung des Zeitpunktes von intrakraniellen Blutungen bei Neugeborenen. In: Dudenhausen, J. W., E. Saling. Perinatale Medizin Bd. IV, S. 429. Thieme, Stuttgart 1972

28. Klingmüller-Athing, U., E. Saling, J. Giffei: Frühgeburt und intrauterine Mangelentwicklung. Gynäkologe. 8 (1975) 186

29. Klöck, F. K., H. Chantrain.:
Möglichkeiten der Behandlung einer drohenden Frühgeburt. Gynäkologe. 8 (1975) 206

30. Kotlarek, T.:
Evaluation of neonatal intracranial hemorrhage by computerized tomographie. Europ. J. Obstet. Gynec. repod. Biol. 15 (1983) 342

31. Künzel, W.:
Der Säure-Base-Status im maternen und fetalen Blut während der Geburt und im Blut des Neugeborenen unmittelbar post partum. Gynäkologe. 7 (1974) 36

32. Kubli, F.:
Geburtsleitung bei den Beckenendlagen. Gynäkologe. 8 (1975) 48

33. Kubli, F., B. Arabin:
Frühgeburt. In: Dudenhausen, H. W.: Praxis der Perinatalmedizin. Thieme, Stuttgart 1985

34. Kubli, F., H. Rüttgers, W. Grothe:
Überwachung des "kleinen" Frühgeborenen. In: Huch, A., R. Huch, G. Duc, G. Rooth: Klinisches Management des "kleinen" Frühgeborenen (< 1500 g). Thieme, Stuttgart 1982

35. Kuhn, W.:
Kritische Beurteilung der Tokolyse. In: Grospietsch, G., W. Kuhn. Tokolyse mit Betastimulatoren. Thieme, Stuttgart 1983

36. Kumar, D., P. Zourlas, A. G. Barnes:
In vitro and in vivo effects of magnesium sulfate on human uterine contractility. Amer. J. Obstet. Gynec. 86 (1963) 1036

37. Lang, N., O. Bellmann, H. Hinckers, M. Hausmann, H. Schlebusch:
In: Dudenhausen, J. W., E. Saling. Einfluß der Tokolytika auf den Kohlenhydratfettstoffwechsel. Perinatale Medizin Bd. IV., S. 366. Thieme, Stuttgart 1972

38. Levene, M. I.:
Aetiological aspects and their implications in the prevention of neonatal intracranial haemorrhage. Europ. J. Obstet. Gynec. reprod. Biol. 15 (1983) 333

39. Loewenich v., V., M. Brand, E. Halberstadt, E. Saling:
Die intracraniellen Blutungen des Neugeborenen. Arch. Gynec. 238 (1985) 263

40. Meidell, R., P. Marinelli, G. Pettetl:
Perinatal Factors Associated with Early-Onset Intracranial Hemorrhage in Premature Infants. 139 (1985) 160

41. Morgan, M. E. I.:
Late morbidity of very low birthweight infants. Brit. med. J. 291 (1985) 171

42. Oddoy, A., K. Joschko, G. Frenzke, M. Goldmann:
Fetale Myokardschädigung durch Beta-Mimetika? Zbl. Gynäk. 103 (1981) 1429

43. Plum H.:
Die wehenhemmende Wirkung der Acetylsalicylsäure (ASS). Dissertation, Köln 1979

44. Rath, W.:
Nebenwirkungen der $ß_2$-Sympathikomimetika beim Kind. In: Grospietsch, G., W. Kuhn. Tokolyse mit Betastimulatoren. Thieme, Stuttgart 1983

45. Remond, G. P.:
Effekt of Drugs on Intrauterine Growth. Clin. Perinat. 6 (1979) 5

46. Richter, R., M. Irmer:
Nebenwirkungen der $ß_2$-sympathikomimetischen Behandlung bei der Mutter. In: Grospietsch, G., W. Kuhn. Tokolyse mit Betastimulatoren bei der Mutter. Thieme, Stuttgart 1983

47. Richter, R.:
Langzeittokolyse mit Betamimetika zur Behandlung der drohenden Frühgeburt. Ther. Umsch. 35 (1978) 410

48. Richter, R., W. Wiest:
Tokolyse mit Berücksichtigung der Nebenwirkungen. Gynäkologe. 11 (1978) 29

49. Rumack, C. M., M. A. Guggenheim, B. H. Rumack, R. G. Peterson, M. L. Johnson, W. R. Braithwaite: Neonatal intracranial haemorrhage and maternal use of aspirin. Obstet. Gynecol. 58 (1981) 525

50. Saling, E.:
Zustandsdiagnostik beim Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt. Gynaecologia.160(1965) 133

51. Saling, E.:
Das Kind im Bereich der Geburtshilfe. Thieme, Stuttgart 1966

52. Saling, E.:
Prämaturitäts- und Dysmaturitäts-Präventionsprogramm (PDP)-Programm) Z. Geburtsch. u. Perinat. 176 (1972) 70

53. Saling, E.:
Möglichkeiten und Grenzen der Tokolyse. Arch. Gynäk. 228 (1979) 67

54. Saling, E.:
Erste Ergebnisse einer prospektiven Studie über intracranielle Blutungen und geburtshilfliche Faktoren. In: Dudenhausen, J. W., E. Saling: Perinatale Medizin Bd. X. 11. Deutscher Kongreß f. Perinatale Med. Berlin 1984. Thieme, Stuttgart 1984

55. Schneider, D., S. Kubicki, H. Haeusler, H. Vennebusch, E. Saling:
Nachuntersuchung von Kindern, die sub partu durch Mikroblutanalyse überwacht wurden. Gynaecologia 164 (1967) 179

56. Spätling, L., H. Schneider, R. Huch, A. Huch: Magnesium als Zusatztherapie zur Tokolyse. In: Ludwig, H., L. Heilmann. Wehenhemmung. Springer, Berlin 1982

57. Stix,J., F. Dressler, E. Saling:
Untersuchung der kardialen Spätfolgen bei Kindern nach Langzeittokolyse mit Fenoterol und Verapamil. Geburtsh. u. Frauenheilk.12 (1982) 847

58. Strigl, R., U. Pfeifer:
Welche Zusatzmedikation bei der Tokolyse mit ß-Sympathomimetika erscheint nach den bisherigen Erkenntnissen empfehlenswert? In: Ludwig, H., L. Heilmann: Wehenhemmung. Springer, Berlin 1982

59. Szabo, J., L. Bodis:
Erfahrungen mit der Tokolyse. Zbl. Gynäk. 105 (1983) 427

60. Thorborn, R. J.:
Voraussage des Todes und von schweren Behinderungen bei Frühgeborenen durch Ultraschalluntersuchungen des Gehirns. Lancet 1 (1981) 1119

61. Thorburn, R. J.:
Diognosis by ultrasound of intracranial lesions in preterm infants and prediction of neurodevelopment outcome. Europ. J. Obstet. gynec. repod. Biol. 15 (1983) 336

62. Ulrich, R.:
Geburtshilfliche Indikationen zur Therapie mit $ß_2$-Sympathikomimetika. In: Grospietsch, G., W. Kuhn. Tokolyse mit Betastimulatoren. Thieme, Stuttgart 1983

63. Vogel, N.:
Pathologie der Neugeborenen. In: Dudenhausen, J. W.: Praxis der Perinatalmedizin. Thieme, Stuttgart 1984

64. Vojta, V.:
Die cerebralen Bewegungsstörungen im Säuglingsalter. Enke, Stuttgart 1976

65. Watzek, H.:
Pränatale sonsographische Diagnostik von Mißbildungen des zentralen Nervensystems. Zbl. Gynäk. 103 (1981) 1435

66. Weidinger, H., W. Wiest, S. Dietze, K. Witzel:
Die Auswirkungen langzeitiger Wehenhemmung auf das Neugeborene und den Säugling. In: Dudenhausen, J. W., E. Saling: Perinatale Medizin Bd. IV, S. 389. Thieme, Stuttgart 1972

67. Weidinger, H.:
Physiologische Kalziumantagonisten bei der Tokolyse. In: Ludwig, H., L. Heilmann: Wehenhemmung. Springer, Berlin 1982

68. Wiest, W.:
Überwachung der Therapie. In: Grospietsch, G., W. Kuhn: Tokolyse mit Betastimulatoren. Thieme, Stuttgart 1983

69. Wiest, W.:
Vergleichende klinische Untersuchungen über Wirkungen und Nebenwirkungen der zur tokolytischen Therapie gebräuchlichen Betamimetika (unter besonderer Berücksichtigung von Fenoterol und Ritodrine). In: Grospietsch, G., W. Kuhn: Tokolyse mit Betastimulatoren. Thieme, Stuttgart 1983

70. Wiest, W.:
Physiologische Wirkungen von Magnesium und Kalziumantagonisten bei der Tokolyse. In: Künzel, W., S. Darda: Tokolyse. Springer, Berlin 1984

71. Wallenburg, H. C. S., J. H. N. Schram:
Effects of orally administered Clenbuterol an oxytocin - in induced uterine activity. J. Perinat. Med. 10 (1982) 161

72. Wolff, F.:
Die Frühgeburt. Gedon & Reuss, München 1984

73. Woodcock, B. G.:
Calcium-Antagonisten und Magnesium. Dtsch. med. Woch. 46 (1985) 1793

74. Zahn, V., G. Krumbacher:
Clenbuterol - A long term uterine relaxant. J. Perinat. Med. 9 (1981) 96

75. Zeller, G.:
Prospektive Untersuchung zum Zeitintervall zwischen Tokolyseende und der Entbindung frühgeburtsgefährdeter Schwangerer. Dissertation Berlin, 1983

76. Zwahr, Ch., B. Zwahr, M. Vogt:
Praktische Erfahrungen mit der Klassifikation von Neugeborenen unter Berücksichtigung von Gestationsdauer und Geburtsgewicht. Zbl. Gynäk. 104 (1982) 1421

7. Anhang (Einzelfalldarstellungen)

Einzelfalldarstellung der 32 intracraniellen Blutungen (ICB)

a) ohne tokolytische Therapie

Geburten-nummer	SSW	Geburts-gewicht(g)	Perzentilen-status	Geburts-lage	Geburts-art	Klin. Status	Aziditäts-status	intracranielle Blutungen
1247/82	39/5	3310	IV	HHL	spontan	V	V	extraparenchymatös
1297/82	39/3	3410	IV	HHL	VE	V	V	extraparenchymatös
1356/82	41/4	3660	IV	HHL	VE	V	IV	extraparenchymatös
1349/82	40/6	3730	IV	VoHL	VE	V	IV	extraparenchymatös
1384/82	37/3	2650	III-	HHL	spontan	IV	IV	Grad I
1449/82	38/2	3480	III+	HHL	spontan	V	V	extraparenchymatös
1455/82	39/0	3930	II+	HHL	spontan	V	V	extraparenchymatös
1684/82	39/6	2915	III-	HHL	VE	V	IV	extraparenchymatös
1714/82	42/1	3000	III-	HHL	VE	V	V	extraparenchymatös
1952/82	39/2	3990	II+	HHL	spontan	V	IV	extraparenchymatös
2140/82	38/0	4100	I+	HHL	Sectio	V	IV	extraparenchymatös
2147/82	39/4	4150	I+	HHL	VE	V	V	extraparenchymatös

Geburten-nummer	SSW	Geburts-gewicht(g)	Perzentilen-status	Geburts-lage	Geburts-art	Klin. Status	Aziditäts-status	intracranielle Blutungen
2182/82	36/2	2870	IV	HHL	Sectio	III	II	extraparenchymatös
2301/82	40/2	3310	III	HHL	spontan	V	V	extraparenchymatös
2320/82	40/1	4730	I+	HHL	VE+Löffel	V	IV	extraparenchymatös
2325/82	40/4	3520	IV	HHL	Sectio	V	V	extraparenchymatös
2339/82	41/0	3000	III-	BEL	Manual-hilfe	IV	IV	extraparenchymatös
2354/82	40/6	2720	II-	HHL	spontan	V	IV	extraparenchymatös
2370/82	38/4	3070	IV	HHL	Sectio	V	V	extraparenchymatös
2386/82	37/3	2630	III	HHL	spontan	V	V	extraparenchymatös
2462/82	40/2	3020	III-	HHL	spontan	V	V	Grad I
2482/82	41/1	3170	III-	HHL	VE	V	III	extraparenchymatös
2564/82	40/2	3270	IV	HHL	spontan	V	V	Grad I
2742/82	38/0	2720	III-	HHL	spontan	V	V	extraparenchymatös
2780/82	40/2	4030	II+	HHL	Löffel	V	V	extraparenchymatös
2830/82	41/2	3920	III+	HHL	VE	V	IV	extraparenchymatös
2883/82	38/4	2800	III-	HHL	spontan	V	V	extraparenchymatös

b) mit geringgradiger tokolytischer Therapie

Geburten-nummer	SSW	Geburts-gewicht(g)	Perzentilen-status	Geburts-lage	Geburts-art	Klin. Status	Aziditäts-status	Δ t*	intracranielle Blutungen
2118/82	40/6	3140	III-	HHL	spontan	V	IV	29	Grad I
2563/82	37/6	2640	II-	HHL	spontan	V	IV	38	Grad I

c) Langzeittokolyse

Geburten-nummer	SSW	Geburts-gewicht(g)	Perzentilen-status	Geburts-lage	Geburts art	Klin. Status	Aziditäts-status	Δ t*	intracranielle Blutungen
1376/82	37/2	3015	IV	VoHL	VE	III	II	4	extraparenchymatös
1598/82	36/5	3020	IV	HHL	Löffel	V	IV	5	extraparenchymatös
2431/82	38/6	2730	III-	HHL	spontan	V	IV	40	extraparenchymatös

*) Intervall letzter Tokolytikagabe/Entbindung in Tagen

Tab. 16:

Einzelfalldarstellung: Tokolytische Therapie mit Acetylsalicylsäure

Geburten-nummer	SSW	Geburts-gewicht(g)	Perzentilen-status	Geburts-lage	Geburts-art	Klin. Status	Aziditäts-status	Δ t*	ICB	neurologischer Status
1187 /82	36/1	2690	IV	HHL	spontan	V	V	42	-	leicht auffällig
1286/82	38/4	3080	IV	HHL	VE	V	V	59	-	unauffällig
1313/82	38/4	3320	IV	HHL	spontan	V	V	79	-	leicht auffällig
1377/82	37/2	2880	IV	VoHL	VE	IV	V	18	-	mittelschwer auffällig
1611/82	36/6	2490	III-	HHL	spontan	V	V	22	-	unauffällig
1633/82	40/3	2980	III-	HHL	VE	V	IV	94	-	unauffällig
1967/82	39/2	3920	I+	HHL	VE	V	IV	10	-	leicht auffällig
2108/82	35/2	3590	III-	HHL	spontan	V	III	5	-	leicht auffällig
2112/82	35/5	2870	III-	HHL	spontan	V	IV	19	-	mittelschwer auffällig
2579/82	35/1	2800	IV	HHL	Löffel	V	V	9	-	unauffällig
2584/82	36/6	2460	III-	HHL	spontan	V	IV	22	-	unauffällig
2717/82	38/4	3120	IV	HHL	spontan	V	V	88	-	unauffällig
2735/82	38/4	2465	II	HHL	spontan	V	V	30	-	unauffällig

*) Intervall letzter Tokolytikagabe/Entbindung in Tagen

Danksagung

Herrn Prof. Dr. E. Saling, Leiter des Instituts für Perinatale Medizin der Freien Universität Berlin und der Abteilung für Geburtsmedizin des Krankenhauses Berlin-Neukölln danke ich für die Überlassung des interessanten Themas und für die Förderung dieser Arbeit.

Bei Frau Dr. M. Brand möchte ich mich dafür bedanken, daß Sie die im Rahmen der BMFT-Studie von ihr erhobenen Befunde der Ultrasonographie des Schädels und des neurologischen Status der Neugeborenen zur Verfügung gestellt hat.

Ganz besonders danke ich Herrn Dr. K. Langner und Herrn Dr. M. Pluta für die engagierte Beratung und Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Fuchs vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation danke ich für die statistische Beratung.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dipl. math. J. Gesche für die Ausführung der statistischen Berechnungen.

Auch allen anderen namentlich nicht genannten Mitarbeitern des Instituts für Perinatale Medizin, die mich durch ihre Freundlichkeit und Hilfsbereitschaft unterstützten, sei herzlich gedankt.

Lebenslauf

Name:	Buschmann, Heinz Hermann
Geburt:	7. Oktober 1955 in Oberhausen
Schulen:	1962-1966 Grundschule in Oberhausen 1966-1974 Novalis-Gymnasium in Oberhausen 1974-1977 Landschulheim Schloß Hagerhof in Bad Honnef
Abitur:	16. Juni 1977
Beruf:	1977-1978 Beschäftigung bei der Deutschen Lufthansa
Studium:	1. April 1978 Immatrikulation an der Freien Universität Berlin im Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde 10. April 1979 Vorphysikum 8. Oktober 1980 Physikum
Staatsexamen:	22. November 1983
Approbation:	1. Dezember 1983
Assistenzzahnarzt:	Ab Februar 1984

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☏ 3416451
Dissertationen